

MAGENSEKRETIONSANALYSE VOR UND
NACH SELEKTIV PROXIMALER VAGOTOMIE
AN 20 PATIENTEN

URSULA BAUMGARTEN

—

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. F. Holle

MAGENSEKRETIONSANALYSE VOR UND NACH SELEKTIV
PROXIMALER VAGOTOMIE AN 20 PATIENTEN
(INSULINTEST; PRÜFUNG DER STIMULIERTEN SEKRE-
TION MIT 15-LEUCIN HUMANGASTRIN I)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Humanmedizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ursula Baumgarten
aus
München

1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Holle

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Brückner

Dekan: Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Februar 1975



INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung

I. Anatomische und physiologische Grundlagen der Magensaftsekretion

- A. Anatomische Grundlagen der Magensaftsekretion
- B. Physiologische Grundlagen der Magensaftsekretion
 - 1. Die vagale Phase
 - 2. Die gastrische Phase
 - 3. Die intestinale Phase

II. Pathogenese des Gastro-Duodenalulcus

III. Operation des Gastro-Duodenalulcus

IV. Beschreibung des Sekretionstestes

V. Aufgabenstellung

- A. Material und Methode
- B. Ergebnis und Auswertung

VI. Diskussion

Literaturverzeichnis

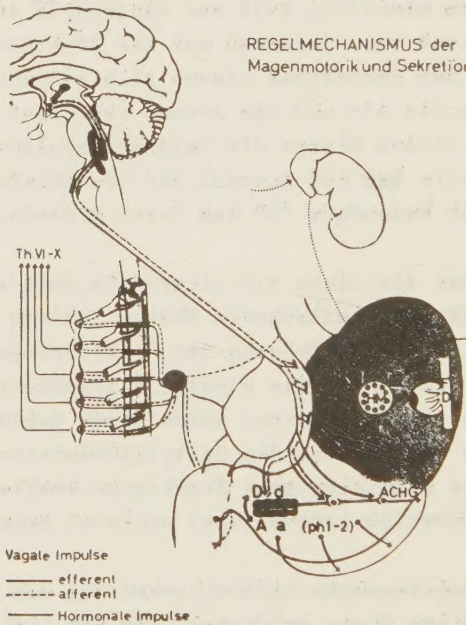
E I N L E I T U N G

Die Untersuchung der Sekretionsfähigkeit des Magens stellt heute einen wichtigen Teil der Diagnostik des Gastro-Duodenalulcus dar. Zusammen mit der Röntgenuntersuchung und der Endoskopie lassen sich eindeutige Befunde über die Art und das Ausmaß des Ulcus erheben. Darüber hinaus bietet die Magensaftanalyse eine wertvolle Hilfe bei der Auswahl der Operationsmethode. Dies gilt besonders für das Ulcus duodeni.

Die Erkenntnis über die Säure als ulcerogene Noxe und das Gastrin als säurestimulierenden Faktor führten lange Zeit dazu, in der Entfernung der Gastrinproduktionsstätte - des Antrums - die einzige Möglichkeit der Ulcustherapie zu sehen. Dabei wurde nicht berücksichtigt, daß das Antrum über die Gastrinproduktion hinaus wesentliche physiologische Funktionen besitzt, die mit seiner Resektion irreversibel verloren gehen.

Nach den bisher vorliegenden Informationen muß man das Antrum als endokrines Organ auffassen, das wie jedes solches in einen Regelkreis (vergl. Abb. 1) eingeschaltet ist und innerhalb dessen als Triggerzone wirkt. Der Regler ist im vorderen Hypothalamus zu suchen (Cushing 1932, Leonard 1962 - 1964, Doteval und Mitarbeiter 1963 u.a.).

Abb. 1 Regelmechanismus der Magenmotorik und Sekretion
(Holle, 1968)



- | | |
|--|--|
| Aa = Azidität | He = Histamin exogen |
| ACH = Acetylcholin | HM = Histamin aus den Mastzell-speichern |
| Dd = Antrum-distension bzw. -motilität | R = Regler |
| FD = Fundus-Drüse | Th = Thorakalsegmente |
| G = Gastrin | Z = Zielorgan |
| GZ = Gastrinzellen | // = Angriffsort der selektiv proximalen Vagotomie |

Durch Antrumresektion werden Regelgrößen und Triggerzone, das Zentrum der Sekretionsregelung, vernichtet und dieser Verlust kann durch keine Korrektur- oder Umwandlungsoperation rückgängig gemacht werden (Holle).

Eine schonendere und den physiologischen Verhältnissen entgegenkommende Therapie des Ulcus stellt die Vagotomie dar, die 1943 von Dragstedt eingeführt und von Holle weiterentwickelt wurde zu einem System form- und funktionsgerechter Operationen (Holle seit 1960).

Durch diesen Eingriff wird bei Ausschaltung der ulcero-genen Noxe die Wiederherstellung einer normalen Magenform und -passage erzielt.

Es erhebt sich die Frage, ob unter diesen Voraussetzungen die Indikation für einen operativen Eingriff nicht erweitert werden sollte, da die selektiv proximale Vagotomie eine Operation ohne Verstümmelung darstellt und auf der anderen Seite bei konservativ behandelten chronischen Ulcera auch nach längerer Symptomfreiheit das Rezidiv plötzlich wieder, unter Umständen in Form von Komplikationen (Blutung, Perforation, Stenose) erscheinen kann.

Die Entscheidung zwischen konservativer und operativer Therapie sollte vom Ergebnis der Sekretionstestung abhängig gemacht werden, die nicht nur für die Operationsindikation als solche von entscheidender Bedeutung ist, sondern auch über die bei der Operation anzuwendende Technik Aufschluß gibt. So erfordern extrem hohe Werte der Sekretions-

analyse eine besonders genaue Technik der Denervierung, während bei geringer Hypersekretion das Zurücklassen kleiner Vagusfasern nicht gefährlich werden kann, wenn mit zusätzlicher Pyloroplastik operiert wird (Holle).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Sekretionsanalysen auch im Anschluß an die Operation (14 Tage postoperativ) durchgeführt, da man anhand der Stimulierbarkeit der Magensekretion nach selektiv proximaler Vagotomie die Vollständigkeit der Operation kontrollieren kann.

Anatomische Grundlagen der Magensaftsekretion

Die Magenschleimhaut wird in zwei Gebiete unterteilt, die sich in Aufbau und Funktion unterscheiden.

Im Fundus-Corpus-Teil finden sich flache Foveolae gastricae und lange tubulöse Drüsen, Glandulae gastricae, die sich erst gegen das Ende hin gabeln. Die Drüsen bestehen aus Haupt-, Beleg und Nebenzellen.

Die Hauptzellen, die vorwiegend am Drüsengrund lokalisiert sind, sezernieren Pepsin, dessen Vorstufe, das Pepsinogen, in den Granula der Zellen gespeichert wird. Die Pepsinausschüttung ist mit der Säureausschüttung korreliert (Bonfils), wahrscheinlich induziert die Säureausschüttung die Umwandlung der inaktiven Vorstufe Pepsinogen zum aktiven Pepsin.

Die Belegzellen, die am Drüsenhals und am Mittelstück in besonders großer Anzahl zu finden sind, sezernieren Salzsäure und den intrinsic factor. Eine große Rolle für die Säuresekretion spielt der Nervus Vagus, dessen sekretorische Bahnen vorwiegend zu den Belegzellen ziehen.

Die Nebenzellen befinden sich ebenfalls am Drüsenhals und produzieren ein schleimiges Sekret, das die Magenwand vor der Andauung durch die eigenen Verdauungsfermente schützen soll. Eine weitere Funktion besteht im Ersatz verbrauchter Drüsenzellen und Oberflächenepithelzellen.

Im Pylorusteil (Antrum), der makroskopisch vom Corpus-Fundus-Teil durch die incisura angularis abgesetzt ist, beobachten

wir tiefe Foveolae gastricae und kurze verzweigte Glandulae pyloricae. Sie enthalten nur eine Zellart, die einen zähflüssigen, alkalischen Schleim bildet. Weitaus wichtiger ist jedoch die Produktion des Hormons Gastrin, die hier stattfindet (23).

Untersuchungen von Shay ergaben, daß sich im Magen normalerweise etwa 0,98 Milliarden Belegzellen finden. Die absolute Zahl kann allerdings stark schwanken, da sie im Laufe des Lebens durch entzündliche und degenerative Prozesse abnimmt, aber auch in Abhängigkeit von nervalen und humoralen Stimuli variiert (10, 41, 42).

Für die Bildung von 1 mval Salzsäure sind 50 Millionen Belegzellen erforderlich (8). Bei Stimulation sämtlicher Belegzellen (= maximaler Histamintest) muß die Säuresekretion im Normalfall bei 20 mval/h liegen. Die Basalsekretion beträgt im Durchschnitt ca. 2 mval/h (26). Patienten, deren Belegzellen durch Vagushypertonus ständig zur Säuresekretion angeregt werden, produzieren basal wesentlich höhere Werte. Durch den ständigen Reiz kommt es dann auch zu einer echten Belegzellhyperplasie, so daß sich in diesen sog. Reizmägen etwa 1,2 Milliarden Belegzellen finden. Auch die stimulierten Werte fallen nun höher aus (26).

Der "Trainingeffekt" der Vagusüberfunktion an der Belegzelle wird durch Vagotomie aufgehoben. Nach selektiv proximaler Vagotomie kommt es zur Verringerung der Belegzell-dichte und -zahl (Holle 1971).

Auch von Myren und Semb (40) wurden die engen Korrelationen zwischen dem Sekretionsverhalten des Magens und den anatomischen Gegebenheiten seiner Schleimhaut aufgezeigt. Sie untersuchten die Mucosa-Oberfläche von Patienten, die wegen Duodenalulcus 2/3 reseziert wurden und fanden eine Belegzellzahl von 40 pro $0,00056 \text{ mm}^2$ Oberfläche. Die maximale Sekretmenge nach Histamintest geben sie mit 300 ml/h und die maximale Säureausschüttung mit 40 mEq/h an. Ihre Untersuchungen ergaben eine enge Beziehung zwischen Belegzellzahl und maximaler Säureausschüttung nach Stimulierung ebenso wie zwischen Belegzellzahl und basaler Säureausschüttung.

Physiologische Grundlagen der Magensaftsekretion

Die vagale Phase

a) Die Bedeutung des Vagus für die Sekretion

Die erste Phase der Magensaftsekretion ist ausschließlich neuralen Ursprungs. Über einen Reiz der Sinnesorgane (Sehen, Riechen, Schmecken von Speisen) läuft die Erregung afferent über die Hirnnerven I, II, V und IX zur Hirnrinde und zum dorsalen Vaguskern, efferent über Vagusfasern zum Magen. Es spielen auch psychische Faktoren eine Rolle.

Es ist augenscheinscheinlich, daß vagale Stimulation die Ausschüttung von Säure durch einen kombinierten Mechanismus von vagal freigesetztem Gastrin und direkten Impulsen auf die Belegzellen selbst hervorruft. Die Einflüsse des Vagus auf die Säuresekretion können daher in drei Komponenten aufgeteilt werden:

- 1.) Vagale Aktivierung der Belegzellen
- 2.) Vagale Sensibilisierung der Belegzellen gegenüber der Wirkung von Gastrin und Histamin
- 3.) Stimulation der Sekretion durch vagal freigesetztes Gastrin in noch nicht bekanntem Ausmaß

1.) Vagale Aktivierung der Belegzellen

Nach der Studie von Uvnäs (1942) erfolgte nach Resektion des Antrums auf elektrische Vagusreizung keine Säuresekretion, was andeutete, daß der Gastrinmechanismus von großer Bedeutung für die vagale Induktion der Säuresekretion sein muß. Es erschienen jedoch bald Arbeiten, in denen berichtet wurde, daß elektrische Vagusreizung eine Säureausschüttung auch bei antrektomierten Hunden hervorrief (Babkin und Schachter 1944).

Ein weiterer Beweis für die Theorie, daß Gastrin für die vagale Aktivierung der Belegzellen nicht unentbehrlich ist, wurde von Pevsur und Grossmann (1955) erbracht: auf eine insulininduzierte Hypoglykämie folgte eine signifikante Säuresekretion bei Hunden auch nach Resektion des Antrums.

Die verschiedenen Ergebnisse können durch folgende Befunde erklärt werden:

Olbe (1964) zeigte, daß die Resektion der gastrinbildenden Regionen die Säuresekretion nach Scheinfütterung nahezu eliminierte und die Sekretion nach geringen Insulindosen merklich herabsetzte, die sekretorische Antwort auf hohe Insulindosen wurde jedoch kaum beeinflusst.

Diese Resultate zeigen, daß bei geringer vagaler Aktivierung (= Scheinfütterung) das Vorhandensein des Gastrinmechanismus notwendig ist, um eine Säuresekretion hervorzurufen, während starke Vagusreizung (Hypoglykämie) eine Säureausschüttung auch in Abwesenheit des Gastrinmechanismus produzieren konnte.

Die sekretorische Antwort auf submaximale elektrische Stimulation wurde also durch Antrumresektion reduziert, konnte aber durch Erhöhung der Impulsfrequenz oder durch Infusion submaximaler Dosen von Gastrin wiederhergestellt werden (16).

2.) Vagale Sensibilisierung der Belegzellen

Cholinerge Erregung durch Vagusreizung oder cholinerge Substanzen erhöhen bekanntlich die Ansprechbarkeit der Belegzellen gegenüber Gastrin und Histamin.

Es wurde gezeigt (Passaro, Gillespie und Grossmann 1963), daß Gastrin die Wirkung von Histamin auf die Säuresekretion (bei Hunden und Katzen) potenziert. Die Verminderung der sekretorischen Antwort auf Histamin durch die Vagotomie wird also teilweise der Blockierung der vagalen Gastrinfreisetzung zuzuschreiben sein.

3.) Vagale Freisetzung von Gastrin

Die Hypothese von Uvnäs, daß vagale Impulse eine Freisetzung von Gastrin aus den Pylorusdrüsen verursachen, war jahrelang in Frage gestellt. Jeremin, Hollander und Weinstein (1943) brachten den Einwand, daß eine Reizung des Vagus durch Scheinfütterung oder insulindiuzierte Hypoglykämie keine Sekretion aus dem vagal denervierten Fundus-Pouch von Hunden hervorrief. Nachfolgende Beobachtungen, daß ein niederes pH im Antrum die Freisetzung von Gastrin hemmte (Woodward, Lyon, Landor und Dragstedt 1954, Uvnäs, Andersson, Elwin und Malm

1956), konnten frühere Fehler bei der Demonstration der vagalen Freisetzung von Gastrin erklären.

Maung Pe Thein und Schofield (1959) machten Untersuchungen an Hunden mit einer Ösophagostomie, einem vagal innervierten antralen Pouch und einem vagal denervierten Fundus Pouch. Scheinfütterungen dieser Hunde brachten eine signifikant hohe Säuresekretion aus dem Fundus-Pouch, welche durch Ansäuerung oder Denervierung des antralen Pouches geringer wurde. Diese Ergebnisse bewiesen die vagale Freisetzung des Gastrin (16, 45).

b) Zusammenhänge zwischen nervösen und humoralen Stimuli

Nach dem derzeitigen Wissensstand wird die Magensaftsekretion hauptsächlich durch die Einwirkung von 3 Stimulatoren auf die Zellen der Schleimhaut bewirkt:

1. durch den cholinergen Reiz
2. durch Gastrin
3. durch einen humoralen intestinalen Faktor (Olbe 1966)

Wir wissen nicht, ob die nervöse Erregung und Gastrin die sekretorischen Zellen direkt aktivieren oder ob diese Stimuli über die Freisetzung von Histamin aus der Magenschleimhaut wirken, ein Mechanismus, dessen Vorhandensein durch Studien an der Ratte postuliert wurde (Code 1965).

In Bezug auf die vorliegende Arbeit interessieren in erster Linie die Zusammenhänge zwischen Vagusreiz und Gastrin.

Hinzufügend zu den Kenntnissen über die Freisetzung von Gastrin aus dem Antrum durch mechanische und chemische Reize während der gastrischen Phase der Säuresekretion hat Grossmann (1961, 1962) gezeigt, daß Dehnung der Corpus-Fundus-Region Säure durch einen cholinergen Reflex freisetzt. So haben wir den gleichen Stimulationsmechanismus in der cephalischen und der gastrischen Phase der Säuresekretion, nämlich den kombinierten Mechanismus cholinergischer Aktivität (= Vagusreizung) und Gastrin auf die säuresezernierenden Drüsen.

Ein synergistischer Effekt zwischen der Wirkung von Gastrin und der cholinergen Aktivität auf die Belegzelle wird durch folgende Tatsachen bewiesen: Cholinerge Drogen potenzieren die gastrininduzierte Säureausschüttung an Hunden (Gregory and Tracy 1960, Gillespie and Grossmann 1964), die sekretorische Antwort auf Gastrin wurde erhöht durch das Auftreten des Dehnungsreflexes am Fundus bei Hunden (Grossmann 1961) und die Reduzierung der sekretorischen Antwort auf Gastrin wurde hervorgerufen durch vagale Denervierung des Säuresezernierenden Pouches an Hunden (Andersson 1966) oder durch Vagotomie beim Menschen (Barabas, Payne, Johnston and Burns 1966).

Weiterhin ist gezeigt worden, daß die nicht signifikante Säureausschüttung nach Vagusreiz durch Scheinfütterung bei Hunden mit antrektomiertem Pavlov-Pouch signifikant erhöht wurde, durch Infusion submaximaler Dosen von Gastrin (Olbe 1964).

Unter der Voraussetzung, daß 10 Minuten Scheinfütterung eine maximale physiologische Aktivierung der Nervi Vagi repräsentiert, beweist diese Erhöhung der Säureausschüttung das Vorhandensein eines potenzierenden Effekts bei gleichzeitiger Einwirkung von Gastrin und nervöser Erregung auf die säuresezernierenden Drüsen (Olbe). 1/5 der submaximalen Dosis von Gastrin erhöhte bereits die Säureausschüttung nach Scheinfütterung, was die Bedeutung des Verstärkungsmechanismus in der Interpretation experimenteller Studien über die Magensekretion betont. Submaximale Dosen Gastrin erhöhten die Säureausschüttung nach Scheinfütterung in gleichem Maße, wie es die vagale Freisetzung von Gastrin aus einem isolierten innervierten Antrum tat (Olbe 1964).

Supramaximale Dosen von Gastrin brachten keine weitere Erhöhung der Säureausschüttung nach Scheinfütterung, was beweist, daß der Verstärkungsmechanismus maximal ausgeschöpft ist mit maximalen Dosen von Gastrin und daß eine weitere Steigerung der Gastrindosis nur einen additiven Effekt auf die Säureausschüttung hat.

Durch diese Ergebnisse wird verdeutlicht, daß die kombinierte Wirkung von Gastrin und nervöser Erregung auf die Belegzelle als der zentrale physiologische Mechanismus für die Stimulierung der Magensäure-Sekretion anzusehen ist.

Ein Verstärkungseffekt bei gleichzeitiger Einwirkung von Gastrin und exogenem Histamin auf die Belegzelle wurde aufgezeigt durch die Beobachtungen, daß Gastrin die Säureausschüttung nach Histamin bei Hunden mit Heidenhain-Pouch erhöht (Passaro, Gillespie and Grossmann 1963) und daß die

maximale Säureausschüttung nach Histamin bei Hunden mit Heidenhain-Pouch durch Antrektomie reduziert wurde, durch gleichzeitige submaximale Dosen von Gastrin jedoch wieder hergestellt werden konnte (Andersson and Grossmann 1965).

Am Menschen reduziert die Antrektomie die maximale Säureausschüttung nach Histamin signifikant (Gillespie, Clark, Kay and Tankel 1960, Broomé et al 1967) und diese Reduzierung ist nur teilweise der unvollständigen Sammlung und der Resektion kleiner Gebiete Säure-sezernierender Schleimhaut zuzuschreiben (Olbe). Ob die Reduzierung nach Antrektomie auch dem Verlust von spontan freigesetztem Gastrin und damit dem Verlust der potenzierenden Wirkung von Gastrin und Histamin zuzuschreiben ist, konnte bisher nicht geklärt werden. Die Resektion des Antrums scheint eine komplexe Wirkung auf die maximale sekretorische Antwort auf Histamin auszuüben.

Die gastrische Phase

Die gastrische Phase wird vermittelt durch cholinerge Reflexe. Diese cholinergen Reflexe können direkt auf die Fundusdrüsen einwirken und die Sekretion von Säure und Pepsin stimulieren oder aus den Pylorusdrüsen die Freisetzung von Gastrin verursachen (24).

Es gibt kurze Reflexbögen, die innerhalb der Muskulatur des Magens (Auerbach'scher und Meißner'scher Plexus) enden und lange, deren afferente und efferente Fasern im Vagus laufen.

Die Reflexe können durch mechanische Stimulation (Dehnung) oder durch chemische Agentien (z.B. Glycin) ausgelöst werden. Die Auslösung kann in beiden Regionen, der Fundus-Drüsen-Region und der Pylorus-Drüsen-Region stattfinden (Grossmann).

Durch die vertieften und verfeinerten Erkenntnisse über diesen Teil des Sekretionsvorganges hat man den früher üblichen Begriff "Gastrische Phase" verlassen. Man spricht heute von einer Vagal-antralen Phase, die teils direkt (langer Reflexbogen), teils über die Antrummotilität geregelt wird (intramuraler Reflex) und einer lokal-antralen Phase, welche durch die auf die Antrummucosa einwirkende pH-Ionen-Konzentration geregelt wird. Die beiden Phasen überschneiden sich vielfach (30).

Die intestinale Phase

Pavlov entdeckte 1902, daß der Eintritt des Bolus in den Dünndarm eine Säurerektion hervorruft, aber offensichtlich maß er der intestinalen Phase keine große Bedeutung bei und seine Schüler (Ivy und McIlwain 1923/24) sahen zunächst die Ursache für die Sekretion nach Übertritt des Bolus in den Dünndarm in einer accidentellen psychischen Stimulation.

Der erste entscheidende Beweis für die Beteiligung einer "intestinalen Phase" an der Stimulation der Magensekretion durch Mahlzeiten wurde von den klassischen Studien von Ivy, Linn und McCarthy (1925) erbracht; und zwar durch Untersuchungen an Hunden, deren gesamter Magen in einen vagotomierten Pouch umgewandelt worden war mit Anastomosen zum Ösophagus und zum Duodenum. Ivy faßte seine langjährigen Versuche

an diesen Hunden in einem wenig bekannten Bericht, der im "Journal of Physiology of the USSR" veröffentlicht ist, wie folgt zusammen:

Die Hunde zeigten keinerlei sekretorische Antwort auf Scheinfütterung und mit normaler Fütterung wurde der Pouch nur dann stimuliert, wenn die Nahrung vorher künstlich verdaut worden war.

Das bedeutet, daß die intestinale Phase der Säuresekretion an die intakte vagale Innervation des Dünndarms gebunden ist, sie wird also nerval gesteuert (20).

Gregory und Ivy (1941) bewiesen, daß auch ein humoraler Stimulationsmechanismus während der intestinalen Phase vorhanden sein muß. Die Untersuchungen wurden an Hunden durchgeführt, die wie folgt präpariert waren:

transplantierter Fundus
restlicher Magen umgewandelt in Pouch
Anastomose zwischen Ösophagus und Duodenum

Wenn diese Hunde gefüttert wurden, sezernierte nicht nur der Hauptmagen, sondern auch das Transplantat. Bei dem humoralen Faktor, der diese Sekretion auslöst, handelt es sich vermutlich um Enterogastron (30).

Pathogenese des Gastro-Duodenalulcus

Das Gastro-Duodenalulcus ist die Folge einer gestörten Form und Funktion des Magens und so betrachtet eine ätiologische Einheit. (31)

Unter den seit John Hunter (1772) diskutierten Theorien über seine Entstehung (Crusveilhier 1835, Günsburg 1852, Virchow 1857, Aschoff 1904, Rössle 1912, G. v. Bogmann, Kalk 1913, Müller 1921, Rokitanski 1942) verdienen die neueren Theorien von Dragstedt (1956, Johnson (1957), Marks und Shay (1959) die meiste Beachtung.

Dragstedt legte in Überzeugender Weise dar, daß innerhalb dieser ätiologischen Einheit die Pathogenese des Ulcus duodeni von der des Ulcus ventriculi deutlich zu unterscheiden ist.

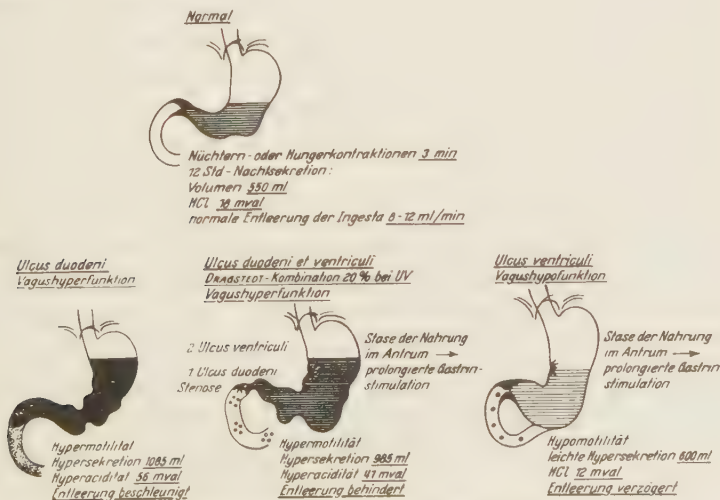


Abb. 2. Pathogenese des GDU (modifiziert nach DRAGSTEDT)

Im Vordergrund des Geschehens steht die Einwirkung des Salzsäure-Pepsin-Gemischs, welches beim Ulcusträger im Übermaß und zur Unzeit sezerniert wird. Das bestätigt den von Schwartz (1910) aufgestellten Leitsatz der Ulcuspathogenese "Ohne Säure kein Ulcus".

Im Falle des Ulcus duodeni verläßt das Salzsäure-Pepsin-Gemisch den Magen zu schnell, im Falle des Ulcus ventriculi bleibt es zu lange im Magen. Rein von der Funktion her gesehen, liegt also die Ursache in einer Dysregulation von Sekretion und Motilität, welche Dragstedt in einer Dysfunktion des Vagus sieht. Durch Vagotomieversuche zeigte er, daß die Mehrproduktion der Salzsäure nerval-cephalischen Ursprungs ist und über die zum proximalen Magenabschnitt ziehenden Fasern direkt-vagal vermittelt wird.

Vagusüberfunktion hat Hyperazidität, Hypermotilität und Hypertonus der Magenwand zur Folge. Übermäßig saurer Mageninhalt wird zu schnell und bevor ausreichende Pufferung stattfinden konnte in das Duodenum entleert. Die dem ständigen Ansturm hyperaziden Magensaftes nicht gewachsene Duodenalschleimhaut verliert früher oder später, unter Umständen plötzlich ihre Widerstandskraft. Es kommt zum Ulcus duodeni (31).

Exzessive Sekretionssteigerung wird beim Ulcus ventriculi nicht beobachtet. Seine Ursache ist hauptsächlich in einer Störung der Magenmotilität zu suchen, z.B. kann chronisch verzögerte Antrumentleerung dazu führen (30). Durch die Stase des Mageninhalts im Antrum und Pyloruskanal wird der Gastrinmechanismus zu lange in Gang gehalten, was schließlich zu einer hormonal bedingten Hyperazidität und durch

protrahierte Einwirkung des im Magen zu lange verweilenden Magensaftes zu einem Ulcus ventriculi führt (31).

Der Mechanismus protrahierter Gastrinstimulation durch ständig vermehrte Antrumdistension erklärt die langsame Entstehung des Ulcus ventriculi im Gegensatz zum plötzlichen Auftreten des Ulcus duodeni.

Direkt vagale Säureproduktion kann unter Umständen außerordentlich intensiv sein, was das explosionsartige Auftreten des Ulcus duodeni und von akuten Ulcera erklärlich macht. Prädilektionsstellen sind die Übergangszonen zwischen pylorusdrüsentragender und fundusdrüsentragender Schleimhaut (im Falle des ulcus ventriculi) bzw. zwischen Pylorusdrüsen und Duodenalschleimhaut (im Falle des Ulcus duodeni) (Marks and Shay 1959).

Der Einfluß psychischer Erregungen oder Streß-Situationen auf die Entstehung und den Verlauf des Ulcusleidens ist längst bekannt (30), ebenso gehört eine erhöhte Affektlabilität nahezu obligatorisch zum typischen Bild der Ulcuskrankheit. Auch operative und experimentelle Maßnahmen im vorderen Hypothalamus können unmittelbar ein Gastro-Duodenalulcus auslösen (Cushing 1932). Vor allem das Ulcus duodeni kann in seiner akuten Form so flüchtig sein wie das Erscheinen und Abklingen einer Psychischen Emotion.

Die Operation des Ulcus

1. Indikation zur Operation

Als absolute Operationsindikationen gelten die akuten Komplikationen des Ulcus: Perforation, Blutung, Stenose. Therapieresistenz trotz konsequenter konservativer Behandlung stellt den Übergang von der absoluten zur relativen Indikation dar (Nissen 1952, Boller 1954, Zollinger 1958, Hotz und Willenegger 1959, Henning und Mitarbeiter 1950-61).

Die relativen Indikationen lassen sich am sichersten anhand der folgenden klinischen Kriterien bestimmen.

Primäre Kriterien

1. Erneute Ulcussymptome bei Perforationsanamnese
2. Erneute Ulcussymptome bei Blutungsanamnese
3. Rezidivierende Schmerzattacken über einen Zeitraum von zwei Jahren trotz ärztlicher Behandlung
4. Stenoseerscheinungen mit Entleerungsverzögerung

Sekundäre Kriterien

1. Männliche Patienten mit einem Beginn der Symptomatologie unter dem 20. und über dem 65. Lebensjahr
2. Männliche Patienten mit rezidivierenden Symptomen trotz ärztlicher Behandlung

Beim Vorhandensein von zwei dieser Kriterien, von denen wenigstens eins zu den primären gehören soll, wurde früher ohne weitere Hilfsmittel die Indikation zur Operation gestellt, da in diesem Fall ein progressives Ulcusleiden mit Sicherheit angenommen werden konnte. Heute kann mit Hilfe der Sekretionsanalyse, des Röntgen- und Endoskopiebefundes die Indikation zur Operation gegenüber der konservativen Behandlung zuverlässiger und exakter abgegrenzt werden (30).

2. Ziel der Operation

Die Regeln zur Methodik form- und funktionsgerechter Operation richten sich einerseits gegen die Säurestimulierung als die eigentliche ulcerogene Noxe und konzentrieren sich andererseits auf die Schonung aller Säurehemmfaktoren (32).

Ziel der Operation muß sein:

1. Die Einschränkung der Sekretion auf subnormale Werte
2. Die Erhaltung bzw. Wiederherstellung normaler Funktion der Regelgrößen des Antrums

Es gibt drei Möglichkeiten, operativ in den Mechanismus der Säuresekretion einzugreifen:

- a) an der Belegzellmasse
- b) an den reflexübertragenden Nervi Vagi
- c) an der Regelgröße Antrumdistension

Der Angriff an der Belegzellmasse wird durch Resektionstechnik praktiziert. Sie setzt durch Verkleinerung der Belegzellmasse das Zielorgan außer Funktion. Der Erfolg dieses Eingriffs wird von PETER (1965, 1740 Fälle von konventionellen Resektionen aus 4 Kliniken Münchens, Beobachtungszeitraum 1945-1965) wie folgt angegeben:

- 61% der Operierten erfahren eine entscheidende
- 23% nur eine merkliche Besserung
- 48% der Operierten klagen über Unverträglichkeit gewisser Speisen
- 24% stellen eine Gewichtsabnahme fest
- 20% sind zum Zeitpunkt der Befragung arbeitsunfähig
- 78% geben trotz dieses hohen Anteils von Frühinvalidität und Erwerbsminderung subjektive Beschwerdefreiheit an

Die zweite Möglichkeit verwendet eine Vagotomie in Form der trunkulären oder selektiven kompletten Vagusdurchtrennung (s. Abb. 3). Auch sie bringt keinen vollen Erfolg, weil beide Vagotomieformen eine komplette gastrale Denervierung, also eine schwere Beeinträchtigung der Regelgrößen herbeiführen. Vor allem die Motilität wird durch diesen Eingriff schwer geschädigt. Nach kompletter Vagotomie kann sie nur durch peripher angreifende Cholinergica noch etwas angeregt werden (32).

Eine wirklich befriedigende Lösung ist nur von der dritten Möglichkeit zu erwarten, nämlich von der Kombination einer passage-normalisierenden Drainageoperation mit einer selektiven proximalen Vagotomie. Letztere eliminiert

nur die direkt vagalen Impulse zur Belegzellmasse, stört aber die vagal-antrale und direkt antrale Phase nicht. In Verbindung mit einer Beseitigung aller Formveränderungen (durch Ulcusexcision, Pyloroplastik, pylorusnaher Gastro-Enterostomie oder kleiner, d.h. 10-20% partieller Resektion) stellt die selektiv proximale Vagotomie ein Verfahren dar, mit dem das gesamte Magenreservoir erhalten werden kann, ohne daß es zum Ulcusrezidiv oder zu subjektiven postprandialen Beschwerden kommt (30).

Im Prinzip besteht die Operation aus zwei Teilen:

1. Korrektur der Formveränderungen:

d.h. Entfernung des Ulcus (durch lokale Excision, Ulcusumstechung, Mukosadeckung oder partielle 10-20% Resektion) und Wiederherstellung annähernd normaler Passage- und Entleerungsbedingungen (durch Pyloroplastik).

2. Korrektur der Funktionsstörungen:

d.h. selektiv proximale Vagotomie zur Reduktion der Säure- und Volumenproduktion und Drainageoperation zur Korrektur anomaler Gastrinfreisetzung.

Die Funktion der Regelgrößen wird durch die Kombination der Maßnahme 1 und 2 erhalten. Der Erfolg dieses Eingriffes läßt sich aus der anschließenden Tabelle ablesen.

Tabelle 1. *Versagerquoten nach klassischer Resektionstherapie (B II) im Vergleich zu den Kombinationsoperationen wegen GDU.* (Aus F. HOLLE, Spezielle Magen Chirurgie. Springer 1968)

	Ulcus duodeni	Ulcus ventriculi
Resektion „groß“ (65—75%)	Dumping bis zu 30% U.p.j. 1—3%	Dumping bis zu 30% U.p.j. 0%
Resektion „klein“ (20—50%)	Dumping 0—5% U.p.j. bis zu 80%	Dumping 0—3% U.p.j. 1,4—3%
Selektive komplette Vagotomie + Drainage-Operation	+	Dumping 6% Rezidiv 5—10%
Selektive komplette Vagotomie + distale Resektion		Dumping 19% Rezidiv 0,5%
Selektive proximale Vagotomie + form- und funktionsgerechte Operation		Dumping 0,6% Rezidiv 0,6%

3. Methodik der Operation

Nach der Darstellung der extragastralen vagalen Mageninnervation (Loeweneck) ergibt sich folgendes Bild: Der linksseitige Vagus entsendet auf der ventralen Seite seine Endverzweigungen auf die Magenvorderseite. Seine zum Fundus- und Corpusabschnitt ziehenden Rami gastrici haben eine spezifisch andere Funktion als die Rami antrales zum Antrum. Der dorsale Truncus gibt nur einige Rami gastrici ab. Die Masse seiner Fasern zieht ins Ganglion coeliacum zur Innervation des Darmtrakts.

Bei der selektiv proximalen Vagotomie werden nur die zum Fundus-Corpus-Abschnitt des Magens ziehenden Rami gastrici durchtrennt, also nur die Fundus-Drüsen tra-

gende Zone des Magens extragastral denerviert. Die Rami antrales und hepatopylorici bleiben erhalten.

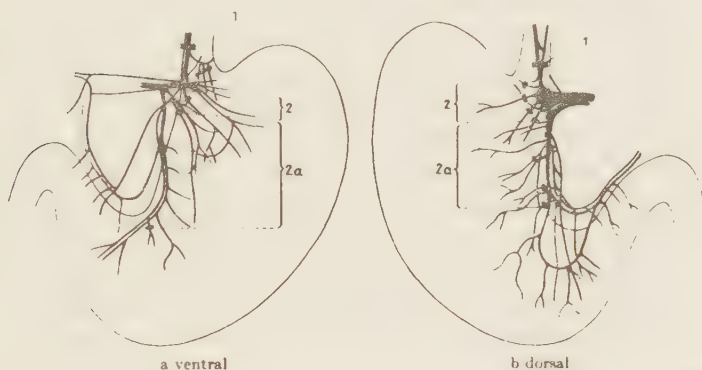


Abb. 3: Ventrale (a) und Dorsale (b) Vagusverteilung am Magen (Loeweneck, 1967). Trunculäre Vagotomie (1); selektive proximale Vagotomie (Normalfall) (2); selektive proximale Vagotomie (erweiterte Form) (2a)

Sekretionstestungen nach S.p.V. bei Ulcus duodeni zeigen, daß sowohl übermäßige Saftmenge als auch die Milliäquivalente HCL auf subnormale Werte reduziert werden. Eine reaktive Säurebildung bleibt erhalten, was für den Verdauungsmechanismus vorteilhaft ist. Untersuchungen des Motilitätsindex bei Ulcus duodeni vor und nach der selektiven Vagotomie ergaben, daß durch die Operation die Motilität von Magengesunden hergestellt wird (32).

Durch die Pyloroplastik soll ein normal weiter, gut durchbluteter und voll innervierter Ersatz des Pförtnertringes hergestellt werden. Holle erreicht dies durch eine regenschirmförmige Schnittanordnung, durch welche Pylorus und callöse Veränderungen bogenförmig aus der Vorderwand des Antrumkanals excidiert und der Wundrand des Antrums durch einschichtige, einstülpende Rückstichnaht ringförmig so an das Duodenum adaptiert sind, daß eine optimal formangleichende Pylorusplastik ohne Nischen- und Taschenbildung zustande kommt. Endoskopische Untersuchungen haben gezeigt, daß sich die Funktion derartiger Pylorusplastiken von der eines normalen Pylorus kaum unterscheiden (32).

Beschreibung des Sekretionstests

Die Bestimmung der Magensäure zu klinischen Zwecken begann, nachdem Leube 1871 die Magenausheberung mit der Schlundsonde eingeführt hatte. Sie brachte die Möglichkeit, Nüchternsekret zu entnehmen und auf Menge, Gehalt an Salzsäure und andere Bestandteile zu untersuchen. Genaue Messungen und exakte Aussagen waren jedoch nicht möglich.

Die ersten Untersuchungen einer stimulierten Säureausschüttung wurden von Ewald und Boas gemacht, die die Sekretion durch Gabe eines Probefrühstücks (Semmel und Tee) stimulierten, die Ergebnisse erlaubten wegen Verunreinigung des Magensaftes ebenfalls keine echte Aussage.

Auch der von Katsch und Kalk (1924) eingeführte Coffeinprobetrunk und der von Ehrmann benutzte Alkoholprobetrunk brachten einen Sekretionsreiz, der durch fraktionierte Ausheberung gemessen wurde. Die Säureausschüttung stieg normalerweise gleichmäßig an, erreichte nach 40 - 60 Minuten ein Maximum und fiel dann wieder ab. Beim pylorusnahen Ulcus ventriculi oder beim klassischen Ulcus duodeni kam es zu einer kletternden Sekretionskurve mit Verlängerung der Sekretion oder zu einer wesentlich höheren Plateauausbildung.

Wegen der schlechten Reproduzierbarkeit der Methode konnten auch in diesen Versuchen keine verwertbaren

Aussagen gemacht werden, zumal der Probetrank keinen exakt meßbaren Reiz darstellte und zudem der Magensaft zwar nicht mehr verunreinigt, dafür aber verdünnt wurde.

Die ersten echten Aussagen über die Sekretionsfähigkeit des Magens konnten nach der Einführung des maximalen Histamintests (Kay 1953) in die Sekretionsanalyse gemacht werden (26).

Mit diesem Verfahren hatte man die Möglichkeit, mit einem exakt meßbaren Stimulus durch maximale Reize der Belegzellen alle verfügbaren sekretorischen Reserven des Magens zu erfassen. Allerdings ist dieser Test nicht ohne Nebenwirkungen, vor allem auf Herz und Kreislauf des Patienten. Trotz Verabreichung von Antihistaminika können die unerwünschten Nebeneffekte noch recht beträchtlich sein und bis zum Kollaps führen (49).

Diese Nebenerscheinungen lassen sich vermeiden, wenn die Sekretion mit dem Hormon Gastrin **stimuliert wird**, Semb (48) stellte fest, daß Puls und Blutdruck während des ganzen 2-Stunden dauernden Tests unverändert blieben und von den Patienten auch keine anderen unangenehmen Nebenwirkungen angegeben wurden.

In einer Studie von Holle und Konz (33) über 10 Patienten gaben die Hälfte direkt nach Injektionsbeginn ein kurz dauerndes Druckgefühl im Oberbauch an. Fortlaufende Kontrollen des Kreislaufs während der gesamten Versuchszeit ergaben völlig konstant bleibende Werte.

Schon 1906 wurde von Edkins gezeigt, daß die Mukosa des Antrums einen Stoff enthalten müsse, der bei der Berührung der Magenwand mit Nahrung freigesetzt wird und die Fundusdrüsen zur Sekretion anregt. Komarov wies 1938 nach, daß diese Substanz, das Hormon Gastrin, ein vom Histamin verschiedenes Polypeptid ist (27).

Gregory und Tracy (21) konnten Gastrin 1961 isolieren. Es handelt sich um ein aus 17 Aminosäuren zusammengesetztes Polypeptid, das keine freien Endgruppen besitzt (26). Diesen Untersuchungen folgte die Darstellung zweier Heptadekapeptide, Gastrin I und Gastrin II mit identischer Aminosäuresequenz und gleichen biologischen Wirkungen.

Im Vergleich zu den Schweinegastrinen I und II ist der Methioninrest durch einen Leucinrest in Position 5 ausgetauscht (s. Tab. 2). Beide Gastrinspezies ist die C-terminale Tetrapeptidsequenz Trp - Met - Asp - Phe - NH₂ gemeinsam. Sie gilt als biologisch aktives Zentrum des Gesamtmoleküls und kann allein schon alle bekannten physiologischen Wirkungen des Totalgastrin hervorrufen (22). Fehler oder Änderungen dieser Aminosäuregruppierung führen zum Wirkungsverlust des Hormons. Lediglich der Austausch des Methioninrestes in Position 15 durch Leucin verursacht keinen solchen (3).

Wünsch und Deimer (1970, 12) verbesserten die von Kenner Sheppard et al angegebenen Synthesewege und stellten ein analytisch reines, chemisch stabiles, biologisch hochaktives 15-Leucin-Humangastrin I dar (33).

Tabelle 2

Schweinegastrin I

Pyr - Gly - Pro - Trp - Met - (Glu)₅ - Ala -

Trp - Gly - Trp - Met - Asp - Phe - NH₂

Humangastrin I

Pyr - Gly - Pro - Trp - Leu - (Glu)₅ - Ala -

Trp - Gly - Trp - Met - Asp - Phe - NH₂

15-Leucin-Humangastrin-I

Pyr - Gly - Pro - Trp - Leu - (Glu)₅ - Ala -

Trp - Gly - Trp - Leu - Asp - Phe - NH₂

Aufgabenstellung

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war, mit Insulin und Gastrin als Stimuli die Sekretionsleistung des Magens von Patienten zu testen, die ein röntgenologisch und endoskopisch gesichertes Ulcus duodeni aufwiesen. Die Ergebnisse der Sekretionstestung wurden, wie in einem vorangegangenen Kapitel beschrieben, in die Indikation zur Operation miteinbezogen.

Nach der Operation wurden die Untersuchungen erneut durchgeführt, um die Vollständigkeit der Vagotomie zu prüfen (Insulintest) und den durch die Operation erreichten Grad der Reduzierung der stimulierten Sekretion festzustellen.

Material und Methode

Der Sekretionstest wurde an 20 Patienten, 18 Männern und 2 Frauen, durchgeführt. Der Älteste Patient war 67 Jahre, der jüngste 19 Jahre. Das Gewicht betrug zwischen 57 und 83 kg. Bei allen Patienten lag ein röntgenologisch gesichertes Ulcus duodeni vor.

Die Untersuchung wurde am Morgen durchgeführt. Die Patienten mußten 12 Stunden vorher absolut nüchtern bleiben, durften auch nicht rauchen, da das Nikotin den Magensaft stimuliert und wurden unmittelbar vor

Beginn des Tests gewogen. Dem sitzenden Patienten wurde durch den Mund eine Levin-Duodenalsonde 50 - 55 cm weit eingeführt. Bei besonderer Empfindlichkeit führten wir eine leichte Lokalanästhesie mit Xylocain-Spray durch. Sodann wurde der Patient in eine möglichst bequeme Rücken- oder Halbseitenlage gebracht und angewiesen, seinen Speichel nicht zu schlucken, sondern in bereitliegende Zellstofftücher zu geben.

Die Duodenalsonde wurde mit einem Erlenmeyer-Kolben verbunden, der über einen Schlauch an eine Pumpe (Medap) angeschlossen war, so daß der Magensaft durch ständigen Sog der Pumpe ($0,5 - 1 \text{ m H}_2\text{O}$) entnommen werden konnte. Das gewonnene Volumen wurde mit einem Meßzylinder gemessen und in bereitstehende Gläser gegeben. Der gemessene Wert wurde in ein Testprotokoll eingetragen.

Das während der Nacht gebildete und retinierte Nüchternsekret wurde 10 Minuten lang abgesaugt und gemessen. Danach wurde eine halbe Stunde lang der ohne jeden Reiz gebildete Magensaft in 3 mal 10 Minuten-Portionen gesammelt und gemessen.

Nach Ablauf der halben Stunde wurden dem Patienten im Fall des ersten Tests $0,1 \text{ IE/kg}$ Körpergewicht Altinsulin in einer einmaligen intravenösen Injektion verabreicht.

Beispiel:

Patient ♂ Körpergewicht = 75,5 kg
 $0,1 \text{ IE/kg}$ Körpergewicht = 7,55 IE = 0,187ml
Insulin

Zur Applikation des Insulin verwendeten wir Tuberkulinspritzen, um den methodischen Fehler möglichst klein zu halten.

Der auf diesen Reiz produzierte Magensaft wurde über zwei Stunden in 15-Minuten-Portionen gesammelt. Nach Beendigung des Tests verabreichten wir den Patienten einen Traubenzucker-Trunk. Nach elektrometrischer Messung der pH-Werte der einzelnen Fraktionen wurden die mEq Säure entsprechend dem gemessenen Volumen aus der Tabelle nach Moore abgelesen.

Der Gastrintest wurde bis zur Verabreichung der sekretionsstimulierenden Substanz in der gleichen Weise durchgeführt, wie der Insulintest (10 Minuten Nachtfraction, 3 mal 10 Minuten Nüchternsekretion; Lagerung des Patienten, Sonde und Pumpe wie oben beschrieben).

Das von uns zur Stimulation der Säuresekretion verwendete 15-Leuzin-Humangastrin I war als Trockensubstanz zu je 1 mg unter steriler Kautelen in Glasampullen abgefüllt und verschlossen. Bei Versuchsbeginn wurden je 1 mg Gastrin, das bis dahin bei 0 C gelagert war, in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Dem Patienten wurden 0,002 mg/kg Körpergewicht intravenös injiziert.

Im Gegensatz zur einmaligen Gabe des Insulin führten wir mit Gastrin eine Dauerstimulation durch. Wir benutzten dazu einen Perfusor (Braun-Melsungen), der bei der Einstellung 5 21,94 ml Flüssigkeit in genau zwei Stunden in die Vene transportierte. Die Differenz zwischen der Menge gelösten Gastrins und der Flüssigkeitsmenge, die der Perfusor in der angegebenen Zeit transportierte, glichen wir aus, indem wir die für dieses Gerät speziell hergestellten

Plastikampullen (ICI) mit 0,9% Kochsalzlösung auffüllen.

Beispiel:

Patient ♂ 72,5 kg Körpergewicht

0,002 mg Gastrin/kg Körpergewicht/h = 2,9 ml Gastrin

21,94 ml

./. 2,90 ml

19,04 ml 0,9% Kochsalzlösung

Die Ampulle, die in den Perfusor eingespannt wurde, verbanden wir durch einen dünnen, durchsichtigen Polyäthylenschlauch mit einer in der Cubitalvene des Patienten liegenden Kanüle, die wir mit Pflaster auf dem Arm befestigten. Der Arm des Patienten wurde ruhiggestellt, die Durchgängigkeit der Nadel während des Versuches mehrmals überprüft.

Der sezernierte Magensaft wurde über 2 Stunden in 10-Minuten-Portionen gesammelt und wie oben beschrieben das Volumen gemessen und die Säure bestimmt.

Ergebnisse und Auswertung

Das Sekretionsverhalten sei anhand der folgenden zwei Einzelfälle dargestellt.

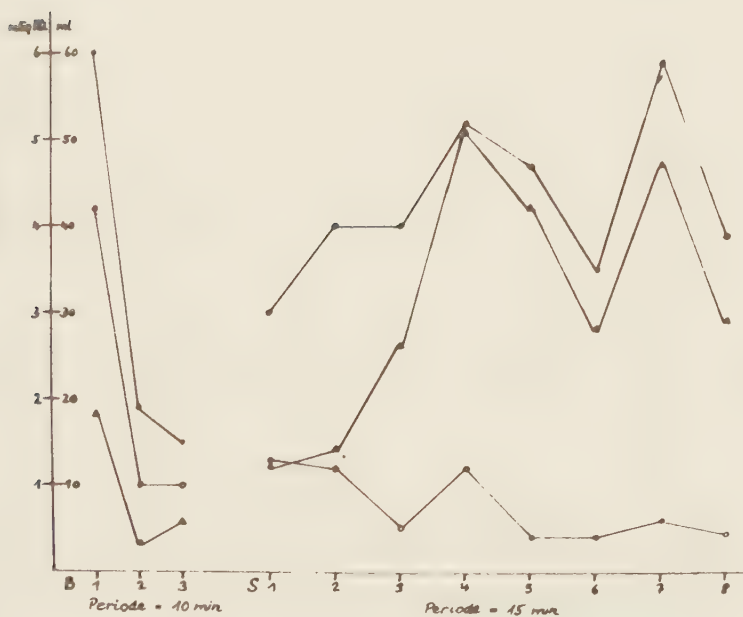


Abb. 4: Patient ♂ 67 Jahre

B = Basalsekretion (1-3)

S = stimulierte Sekretion (1-8)

● = Volumen präoperativ

▲ = Säure präoperativ

○ = Volumen postoperativ

Säure postoperativ = 0

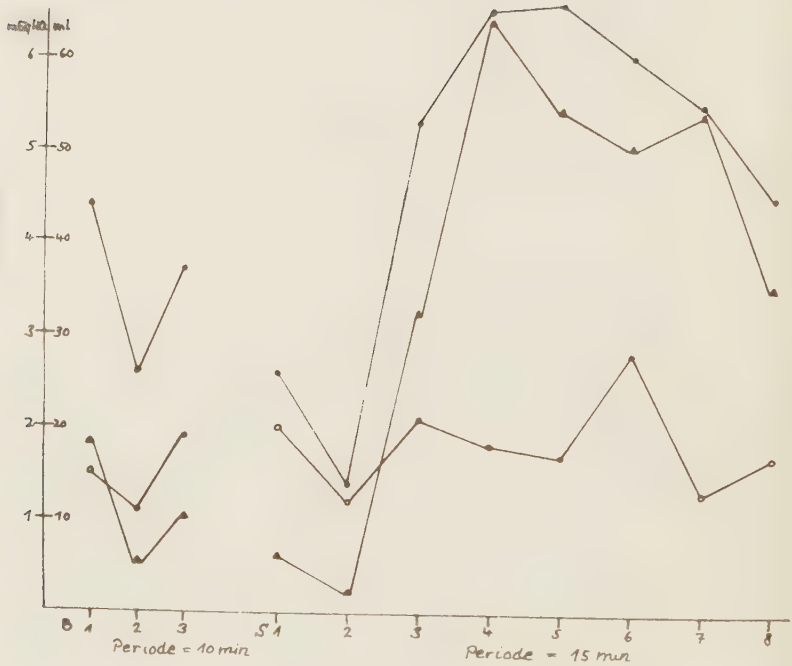


Abb. 5: Patient ♂ 19 Jahre

B = Basalsekretion (1-3)

S = stimulierte Sekretion (1-8)

● = Volumen präoperativ

○ = Volumen postoperativ

▲ = Säure präoperativ

Säuere postoperativ = 0

Die Ergebnisse des Tests an allen 20 Patienten sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3

Stimulierte Sekretion (Ergebnis von 20 Patienten).

Patient	Volumen ml/h		HCL mEq/h	
	präop.	postop.	präop.	postop.
♂ 38 J.	120,0	71,0	6,704	0,0
♂ 46 J.	62,5	56,0	7,0745	0,0
♂ 56 J.	131,5	90,5	8,3585	0,142
♀ 26 J.	140,0	103,5	15,2285	0,0
♂ 34 J.	81,0	18,5	6,853	0,0
♂ 25 J.	231,5	169,5	27,369	9,2735 ←
♂ 19 J.	212,0	75,0	17,2445	0,0
♂ 46 J.	140,0	61,5	9,9795	0,546
♀ 36 J.	108,5	41,5	3,9755	0,0
♂ 33 J.	174,5	102,0	16,256	6,224 ←
♂ 31 J.	196,5	52,0	15,1725	0,167
♂ 47 J.	190,0	69,5	15,7385	0,707
♂ 28 J.	220,0	98,0	19,9005	0,0
♂ 31 J.	94,0	67,5	7,239	1,054 ←
♂ 56 J.	42,5	22,5	1,7545	0,0
♂ 30 J.	60,0	56,0	2,5245	0,0
♂ 28 J.	67,0	56,0	1,5145	0,0
♂ 26 J.	102,5	98,5	2,9785	0,2845
♂ 67 J.	171,0	30,0	12,6725	0,0
♂ 33 J.	147,0	75,0	13,4565	0,925

Die Vagotomie gilt nach den Kriterien des Hollander-Tests dann als unvollständig, wenn das Saftvolumen postoperativ nicht vermindert werden kann und die im Nüchternzustand nach Stimulation sezernierte Säure auf 20 mEq/l über die Basalsekretion ansteigt (oder auf 10 mEq/l, wenn die Basalsekretion anacid war). Bei drei unserer Patienten (in der Tabelle mit Pfeil gekennzeichnet) war dies der Fall, die Hypersekretion bestand auch nach der Operation fort. Zur vollständigen Heilung muß hier eine Revisionsoperation mit Entfernung der übersehenen Vagusäste durchgeführt werden.

Bei 17 Patienten wurde mit dem Insulintest die Vollständigkeit der Vagotomie nachgewiesen.

Abbildung 6 zeigt die Mittelwerte der Volumina und der Säuremengen vor und nach der Operation.

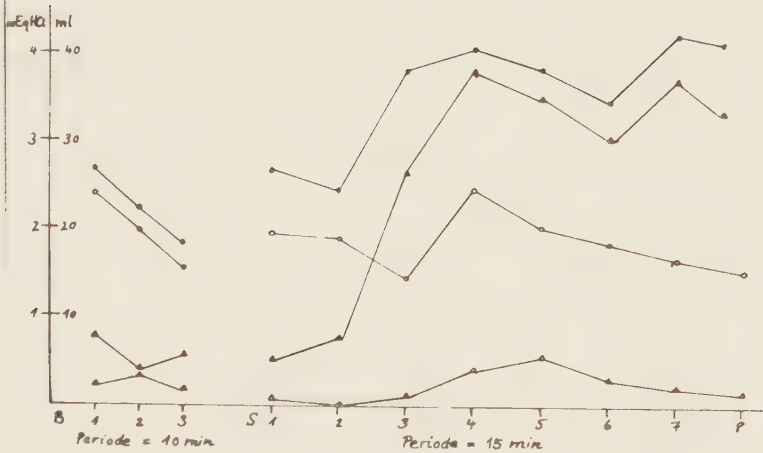


Abb. 6: 17 Patienten (Mittelwerte)

B = Basalsekretion (1-3)

S = stimulierte Sekretion (1-8)

● = Volumen präoperativ

▲ = Säure präoperativ

○ = Volumen postoperativ

△ = Säure postoperativ

Aus dieser Kurve ist, wie aus Tabelle 3, abzulesen, daß die Holländerschen Kriterien für den Erfolg der Vagotomie erfüllt sind.

Die Patienten, die nicht insulinnegativ, also nicht vollständig vagotomiert waren, wurden aus der folgenden Beurteilung des Gastrintests ausgeklammert, da sie auf Grund ihrer fortbestehenden Hypersekretion die Aussage des Tests verfälschen würden.

Abbildung 7 zeigt die Mittelwerte der Volumina (mit Standardabweichung) vor und nach selektiv proximaler Vagotomie.

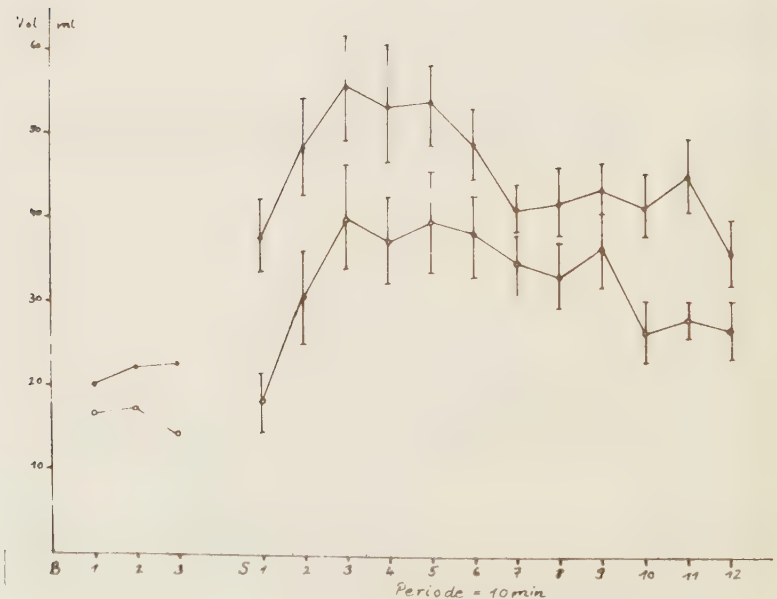


Abb. 7: 17 Patienten (Mittelwerte der Volumina)

B = Basalsekretion (1-3)

S = stimulierte Sekretion (1-12)

• = Volumen präoperativ

◊ = Volumen postoperativ

Durch die Operation wurde eine Reduzierung der Magensaftsekretion von durchschnittlich 30% erzielt. Diese Reduzierung ist zum Signifikanzniveau 0,2 in 100% der Fälle, zum Signifikanzniveau 0,1 in 75%, zum Signifikanzniveau 0,01 in 25% und zum Signifikanzniveau 0,001 in 16,6% der Fälle statistisch signifikant, wie auch aus Tabelle 4 hervorgeht.

Tabelle 4: Anzahl der Patienten = 17

Messung	Mittelw. präop.	Stand.- abweich.	Mittelw. postop.	Stand.- abweich.	Signifi- kanz
10'	37,647	4,823	18,235	3,929	0,0019
20'	48,059	5,896	30,588	5,997	0,0229
30'	55,412	6,833	39,824	6,436	0,0532
40'	53,175	7,651	37,353	5,343	0,0498
50'	53,882	4,701	39,471	5,910	0,0326
60'	48,412	4,403	38,824	4,714	0,0734
70'	41,294	3,084	34,941	4,046	0,1104
80'	41,647	4,820	33,471	4,261	0,1064
90'	43,294	3,751	36,529	5,016	0,1443
100'	41,471	4,161	26,765	4,175	0,0089
110'	45,471	4,785	28,294	2,439	0,0015
120'	36,294	4,585	27,706	4,069	0,0852

In Abbildung 8 sind die Mittelwerte der prä- und postoperativ gemessenen Säuremengen dargestellt.

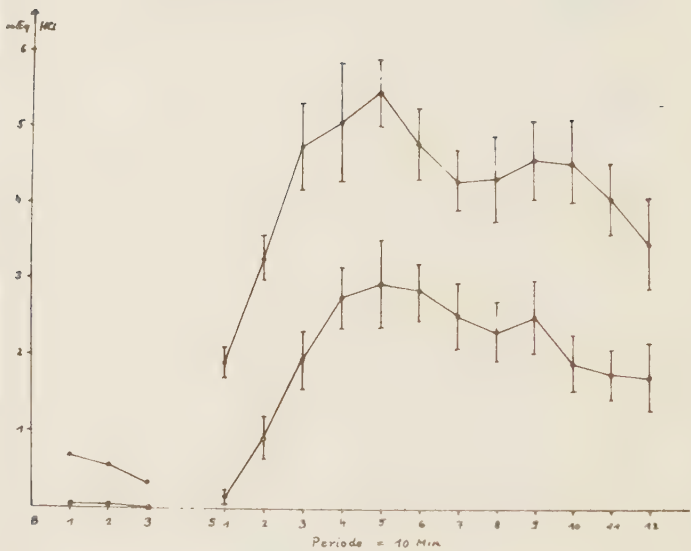


Abb. 8: 17 Patienten (Mittelwerte der Säuremengen)

B = Basalsekretion (1-3)

S = stimulierte Sekretion (1-12)

○ = Säuremenge präoperativ

● = Säuremenge postoperativ

Der Sekretionsverlauf der beiden Kurven ist annähernd gleich, sie bewegen sich lediglich auf einem unterschiedlichen Niveau. Die Kurven steigen nach Beginn der Dauerinfusion steil an bis zu einem ersten Gipfel in der 50. Minute und fallen bis zur 80. Minute leicht ab. In der 90. Minute zeigt sich nochmals ein leichter Anstieg. In den letzten 30 Minuten geht die Säuresekretion kontinuierlich zurück.

Die Stunde der höchsten Sekretion liegt zwischen der 40. und der 90. Minute. In dieser Zeit kommt es präoperativ zu einem Säureausstoß von $28,45 \text{ mEq} \pm 3,475$. Postoperativ wurden in der Stunde der höchsten Sekretion $15,968 \text{ mEq} \pm 2,399 \text{ mEq}$ Säure gebildet.

Die Reduktion der gastrinstimulierten Säureausschüttung während zwei Stunden beträgt 54,6%. Für die Zeit der maximalen Säureausschüttung ergibt sich eine Reduktion von 47,2%. Das bedeutet einen signifikanten Abfall der gastrinstimulierten Säuresekretion nach der von Holle durchgeführten selektiv proximalen Vagotomie mit Pyloroplastik ($p < 0,1 = 100\%$; $p < 0,01 = 83,4\%$; $p < 0,001 = 50\%$; $p < 0,0001 = 25\%$).

Die Signifikanzprüfung wurde mit dem Student-T-Test durchgeführt (4).

Diskussion

Der Insulintest in der heute praktizierten Form wurde von Hollander eingeführt, er berichtet bereits 1946 zum erstenmal darüber. Im Lauf der Jahre wurde das Verfahren zwar teilweise modifiziert, die von Hollander aufgestellten Kriterien für die Auswertung des Tests haben jedoch heute noch Gültigkeit. Dem nüchternen Patienten wurden, unabhängig von seinem Körpergewicht zuerst 15, später dann 20 IE Insulin injiziert, die Basalsekretion in zwei 15-Minuten-Portionen, die stimulierte Sekretion nach Insulininjektion in acht 15-Minuten-Portionen gemessen.

Das Prinzip des Tests ist die Reizung der vagalen Zentren durch Hypoglykämie. Hollander berichtet, daß Blutzuckerspiegel von 50 mg/100 ml einen maximalen Reiz auslösen, in einigen Fällen fand er eine maximale sekretorische Antwort auch bei 55 mg/100 ml. Allgemein beurteilt er den Test dann als verwertbar, wenn die Säuresekretion ansteigt, sobald der Blutzuckerspiegel den niedrigsten Wert erreicht hat. Als positive Antwort auf den hypoglykämischen Reiz bezeichnet er einen Säureanstieg, der mindestens 20 mEq/l oberhalb der Basalsekretion liegt, oder auf über 10 mEq/l ansteigt, wenn die Basalsekretion anacid war.

Eine negative sekretorische Antwort auf die insulininduzierte Hypoglykämie postoperativ gilt als sicherer Beweis für eine erfolgreich durchgeführte Vagotomie, d.h. eine vollständige Ausschaltung der neuralen Phase der Magensaftsekretion.

Baron (2) untersuchte die Magensäuresekretion von Patienten mit chronischem Ulcus duodeni in Abhängigkeit von der zur Stimulation gewählten Insulindosis, d.h. vom Ausmaß der Hypoglykämie. Ein Unterschied zu der von uns geübten Methode bestand darin, daß die Basalsekretion eine Stunde lang in vier 15-Minuten-Portionen gemessen wurde. Die Menge des in einmaliger intravenöser Injektion verabreichten Insulin betrug 0,1 bzw. 0,2 und 0,4 IE/kg Körpergewicht an verschiedenen Tagen. Der peak acid output (PAO) wurde berechnet als die Summe der zwei 15-Minuten-Sammlungen, die die höchste Säuremenge aufwiesen, mit zwei multipliziert und als mEq/h angegeben. Die Glucosebestimmung wurde mit dem Glucoseoxydase-Autoanalyser durchgeführt.

Bei 8 Patienten mit Ulcus duodeni fand Baron nach einer Dosis von 0,2 IE/kg Insulin eine signifikant höhere Säuresekretion als nach der Dosis von 0,1 IE/kg, 19 Patienten sezernierten mehr Säure nach 0,2 IE/kg Insulin als nach 0,4 IE/kg. Der niedrigste mittlere Glucosespiegel nach 0,1 IE/kg Insulin war identisch mit dem nach 0,2 IE/kg, nämlich 20 mg/100 ml, wohingegen nach 0,4 IE/kg die Blutglucose signifikant auf den Wert von 11 mg/100 ml absank.

Diese Ergebnisse erhärten die These, daß die insulinstimulierte Säuresekretion in enger Korrelation zum Grad der Hypoglykämie steht, und nicht, wie 40 Jahre lang angenommen und auch von Hollander noch vertreten wurde, bei einem Blutglucosespiegel von 50 mg/100 ml beginnt und dann nach dem "Alles-oder-Nichts-Gesetz" abläuft. Die op-

timale Insulindosis für Magenfunktionstests definiert Baron als "Die Dosis, die bei den meisten Patienten die Blutglucosekonzentration so zuverlässig senkt, daß eine nahezu maximale vagale Stimulierung erreicht wird, ohne daß der Glucosespiegel auf einen Wert absinkt, welcher die Säuresekretion bereits wieder herabsetzen würde. Dieser angestrebte Grad der Hypoglykämie liegt bei einer Glucosekonzentration von 15 bis 25 mg/100 ml."

Kronborg (38) untersuchte ebenfalls Patienten mit chronischem Ulcus duodeni. Bei gleicher Technik wie Baron verglich er die Säuresekretion nach Stimulierung mit 0,1 IE/kg Körpergewicht Insulin und 0,3 IE/kg sowie nach 0,2 IE/kg und 0,4 IE/kg. Er fand bei keinem der Vergleichswerte eine signifikante Abweichung.

Jepson und Johnston (36) berichten über eine Testreihe von 10 männlichen Patienten mit Ulcus duodeni, bei denen sie den Effekt der Vagotomie auf die menschliche Säuresekretion untersuchten. Als Stimulus verwendeten sie Histalog (0,002 mg/kg), Pentagastrin (präoperativ 0,006 mg/kg; postoperativ 75 Minuten lang 0,006 mg/kg, dann die doppelte Dosis) und Insulin (0,25 IE/kg). Die Bedeutung des Insulintests im Rahmen dieser Untersuchungen bestand, wie auch in unserer Arbeit, darin, die Vollständigkeit der Vagotomie nachzuweisen, um für weitere Aussagen der Säuresekretion eine vergleichbare Ausgangsbasis zu haben.

Die Durchführung des Tests entspricht der unsrigen, mit Ausnahme der Messung der Basalsekretion (4 mal 15 Minuten gegenüber 3 mal 10 Minuten) sowie der oben angeführten höheren Dosierung. Da jedoch die Glucosespiegel bei einer

Dosierung von 0,1 IE/kg und 0,2 IE/kg Insulin identisch sind (2) und damit auch der Grad der erreichten Hypoglykämie gleich ist, halten wir die von uns gewählte Dosis von 0,1 IE/kg Insulin für ausreichend, um die notwendige Stimulierung des vagalen Zentrums zu gewährleisten.

Die Vollständigkeit der Vagotomie beurteilen Jepson und Johnston ebenfalls nach den von Hollander aufgestellten Kriterien, der Insulintest fiel postoperativ bei allen 10 Patienten negativ aus. Wir konnten bei einem Kollektiv von 20 Patienten in 85% der Fälle eine erfolgreiche Operation nachweisen.

Gegenüber der Fülle der Veröffentlichungen über den Insulintest (2, 18, 19, 26, 27, 28, 38, 44, 46), den Penta-gastrintest (1, 26, 36, 44, 49) und den Histamintest (8, 44, 49) gibt es vergleichsweise nur wenige Berichte über die Sekretionsanalysen mit Humangastrin am Menschen.

Makhlouf testete die physiologische Wirkung des Schweinegastrin II am Menschen. Er benötigte bei intravenöser Stimulation mit Gastrin II eine Dosis von 0,008 mg/kg/h, um eine maximale Säuresekretion zu erzielen. Bei subkutaner Applikation war die zum Erreichen der maximalen Wirkung notwendige Dosis dreimal höher im Vergleich zur i. v. Einzelgabe.

Konz (33) berichtet über eine Untersuchungsreihe von 10 Patienten mit Ulcus duodeni, denen 0,002 mg/kg 15-Leucin-Humangastrin I in einer einmaligen intravenösen Injektion innerhalb von 4 Minuten verabreicht wurden. Er findet sofort im Anschluß an die Injektion einen steilen An-

stieg der Säuresekretion mit einem Gipfel bereits in der 20. Minute, ein Verbleiben der Mehrsekretion bis zur 60. Minute, schließlich ein Absinken bis auf den Nüchternwert in der 2. Stunde des Testes. Der MAO (= maximal acid output) beträgt $42,58 \text{ mEq} \pm 12,53 \text{ mEq}$ für das in dieser Zeit gemessene Volumen.

Semb (48) untersuchte 19 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts. Er injizierte $0,002 \text{ mg/kg}$ Gastrin subkutan in einmaliger Gabe und fand ebenfalls einen steilen Anstieg nach der Injektion, maximale Werte wurden aber erst in der 40. bis 60. Minute erreicht. Den MAO gibt er mit $55 \text{ mEq/l} - 141 \text{ mEq/l}$ an.

Bei unseren Untersuchungen liegt der Gipfel der Sekretion in der 50. Minute.

Die Differenz der Ergebnisse zeigt deutlich, daß der Zeitpunkt der maximalen Säuresekretion nicht von vornherein festgelegt werden kann, sondern offensichtlich von der Art der Applikation der stimulierenden Substanz abhängig ist. Durch die von Konz durchgeführte einmalige i.v. Injektion innerhalb von 4 Minuten kommt es zu einer schnelleren Anflutung einer für die maximale Stimulation notwendigen Konzentration des Stimulus in der Belegzelle und damit zum früheren Auftreten des Gipfels. Die Wirkungs-dauer ist dementsprechend nach Einzelgabe deutlich kürzer als nach Dauerinfusion, was das von Konz beobachtete Absinken der stimulierten Sekretion auf den Nüchternwert innerhalb eines zweistündigen Testes erklärt.

In der von uns angewandten Methode der Dauerinfusion mit einem Perfusor wird bis zur letzten Messung Gastrin infundiert und an die Belegzelle transportiert, die Säuresekretion kann also auch in der 120. Minute des Tests nicht dem Nüchternwert entsprechen, da zu diesem Zeitpunkt noch nicht alles Gastrin aus der Belegzelle eliminiert ist. Der Rückgang der stimulierten Sekretion kann als Ausdruck für die Eliminationsgeschwindigkeit der stimulierenden Substanz angesehen werden. Sie ist nach subkutaner Injektion niedriger als nach i.v. Einzelgabe.

Außerdem scheint der Zeitpunkt der maximalen Säuresekretion auch vom jeweiligen Patientenkollektiv abhängig zu sein, da offensichtlich die Patienten, wie aus unseren einzelnen Testprotokollen hervorgeht, unterschiedlich auf die Reizung ansprechen.

I. Wörsching (49) fand sogar, daß bei demselben Individuum Variationen bei Wiederholung des Testes auftreten können. Den steilen Säureanstieg nach dem Reiz, wie er in allen Untersuchungen gefunden wurde, beschreibt sie als besonders typisch für das Ulcus duodeni.

Card (9) behauptet auf Grund einer Untersuchung über die Verteilung der stimulierenden Substanzen, daß der Höhenparameter, d.h. die Menge der sezernierten Säure, unabhängig ist von der Art der Applikation des Stimulus. Er beurteilt es jedoch als günstiger, die stimulierende Substanz kontinuierlich intravenös zu verabreichen, da auf diese Weise genauere Resultate erzielt werden könnten als beispielsweise durch einmalige i.v. Injektion.

Die Reduktion der pentagastrinstimulierten maximalen Säuresekretion wird von verschiedenen Autoren mit etwa 62% angegeben. Nach trunkulärer Vagotomie und Verwendung eines Gemisches von Schweinegastrin I und II sahen Barabas et al eine Reduktion von nur 33%. Unsere Untersuchungen ergeben eine Reduktion der mit 15-Leucin-Humangastrin I stimulierten Säuresekretion nach selektiv proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik von 54,6%. Konz fand mit der gleichen stimulierenden Substanz, aber geringerer Dosierung (0,001 mg/kg/h gegenüber 0,002 mg/kg/h) eine Reduktion von 84,5%.

Der Unterschied zu dem von Barabas gefundenen Ergebnis dürfte in erster Linie auf die verbesserte Operationstechnik zurückzuführen sein, da von ihm und seinen Mitarbeitern meist trunkuläre Vagotomien vorgenommen wurden. Dieses Verfahren garantiert keine so weitgehende extragastrale vagale Denervierung wie die von Holle durchgeführte selektive proximale Vagotomie, die so nah wie möglich an das Zielorgan heranreicht.

Wir konnten feststellen, daß der Test für den Patienten absolut ungefährlich und in der durchgeführten Weise zumutbar ist, was auch von Semb (48) beschrieben wird, der vor allem die leichte und gute Reproduzierbarkeit des Verfahrens hervorhebt. Die ausgezeichnete Verträglichkeit beruht hauptsächlich darauf, daß die zum maximalen Sekretionsreiz benötigte Dosis des von Wunsch und Mitarbeitern entwickelten 15-Leucin-Humangastrin I drei- bis neunmal geringer ist als die für die gleiche Wirkung notwendige Dosis Pentagastrin. Gegen eine serienmäßige Verwendung in der Praxis sprechen lediglich die hohen Kosten.

Zusammenfassung

Nach Darstellung der anatomisch-physiologischen Grundlagen der Magensaftsekretion wird über eine Untersuchungsreihe berichtet, in deren Verlauf bei 20 Patienten mit röntgenologisch und gastroskopisch gesichertem Ulcus duodeni die Sekretionsfähigkeit des Magens getestet wurde.

Das Kollektiv setzte sich zusammen aus 18 Männern und 2 Frauen, der älteste Patient war 67 Jahre, der jüngste 19 Jahre alt. Das Gewicht betrug zwischen 57 und 83 kg. Als sekretionsstimulierende Substanz wurden Altinsulin und das von Wünsch und Deimer hergestellte 15-Leucin-Humangastrin I verwendet. Beide Sekretionstests wurden jeweils vor und nach einer selektiv proximalen Vagotomie mit Pyloroplastik durchgeführt. Die Basalsekretion wurde 30 Minuten lang, die stimulierte Sekretion 120 Minuten lang gemessen.

Bei einer Dosierung von 0,1 IE Insulin/kg erhielten wir präoperativ einen ersten Sekretionsanstieg mit einem Gipfel in der 60. Minute nach der Stimulation bei einer durchschnittlichen Säureausscheidung von 3,803 mEq zu diesem Zeitpunkt und einen zweiten Anstieg der Sekretion in der 105. Minute mit einer durchschnittlichen Säureproduktion von 3,662 mEq.

Alle Patienten zeigten eine deutliche Hypersekretion.

Postoperativ ließ sich bei der gleichen Dosierung noch eine durchschnittliche höchste Säureausschüttung von

0,569 mEq in der 75. Minute ermitteln, womit nach den von Hollander aufgestellten Kriterien die Vagotomie als vollständig angesehen werden kann. Dieser Wert ist, wie auch der präoperative, ein Mittelwert. Im Einzelfall konnte mit dem postoperativen Insulintest bei 17 Patienten die Vollständigkeit der Vagotomie nachgewiesen werden. Sieben von ihnen zeigten noch eine geringe Restsekretion, die in der Mehrzahl der Fälle in der 2. Stunde auftrat und weit unter dem nach Hollander für eine vollständige Vagotomie zulässigen Wert lag.

Bei 3 Patienten bestand die Hypersekretion auch postoperativ fort. Sie wurden einer Revisionsoperation zur Entfernung übersehener Vagusäste unterworfen und aus der Beurteilung des Gastrintests ausgeklammert, da sie auf Grund ihrer fortbestehenden Hypersekretion die Aussage des Tests verfälscht hätten.

Bei einer Dosierung von 0,002 mg Gastrin/kg/h erhielten wir präoperativ einen steilen Anstieg der Säuresekretion mit einem Gipfel in der 50. Minute und einem Mittelwert von 5,755 mEq. Darauf folgte ein leichter Abfall bis zur 80. Minute und ein zweiter Anstieg in der 90. Minute mit einer mittleren Säureproduktion von 5,133 mEq zu diesem Zeitpunkt.

Postoperativ zeigte die Mittelwertkurve bei gleicher Dosierung nahezu den gleichen Verlauf, lediglich auf einem niedrigeren Niveau. In der 50. Minute ergab sich eine Säureausschüttung von 3,184 mEq, in der 90. Minute von 2,160 mEq. In den letzten 30 Minuten ging die Säuresekretion kontinuierlich zurück.

Die Stunde der höchsten Sekretion liegt zwischen der 40. und der 90. Minute. In dieser Zeit wurden präoperativ $28,45 \text{ mEq} \pm 3,475$, postoperativ $15,968 \text{ mEq} \pm 2,399 \text{ mEq}$ Säure gebildet. Die Reduktion der gastrinstimulierten Säureausschüttung während zwei Stunden um 54,6%, bedeutet einen signifikanten Abfall der Sekretion nach der von Holle durchgeführten selektiv proximalen Vagotomie mit Pyloroplastik.

Mit Pentagastrin wurde im postoperativen Test eine Reduzierung der Säuresekretion um 84,5% registriert. Diese Differenz zeigt deutlich, daß mit Pentagastrin nur ein submaximaler Reiz auf die Belegzelle ausgeübt wird, und sie nach maximaler Stimulation mit 15-Leucin-Humangastrin I zu weiterer Sekretion fähig ist. Die zum Auslösen eines maximalen Reizes notwendigen Dosierung kann also bei der Verwendung von 15-Leucin-Humangastrin I gegenüber Denta-gastrin wesentlich niedriger gehalten werden, worauf unter anderem die ausgezeichnete Verträglichkeit und das Ausbleiben von störenden Nebenwirkungen während des Tests zurückzuführen sind.

Literaturverzeichnis

1. Aubrey, D.A. and A. P. M. Forrest:
"The effect of vagotomy on human gastric secretion"
British J. Surg. 5, (1970)
2. Baron, D.M. and D.J. Cowley:
"Dose response of gastric acid to insulin in patients
with duodenal ulcer"
Gastroenterology 2, (1972) 203 - 206
3. Beacham, J.; P.H. Bentley; G.W. Kenner and J.J. Mendive:
Proceedings Eight European Symposium Noordwijk,
Holland Sept. 1966
North Holland Publishing Co., Amsterdam 1967
4. Behnke, H. und H. Tietz:
Mathematik II
Fischer Lexikon, 334 -340
5. Bayless, Theodore M.:
"Duodenal ulcer operations"
Gastroenterology 5, (1971) 959 -961
6. Bonfils, S.; M. Lewin; J. Vazier; M.Dubrasquet and
J.P. Bader:
Correlation between acid and peptic secretion in
man (Coefficient K 25)"
The Physiology of Gastric Secretion
Universitets Forlaget Oslo (1968) 164 -173

7. Burge, H.:

"Vagotomy and drainage for combined gastric and duodenal ulcers"

Lancet 1 (1971) 1301

8. Card, W.I. and I.N. Marks:

"The relationship between the acid output of the stomach following 'maximal' stimulation and the parietal cell mass"

Clin. Sc. 19 (1960) 147 -163

9. Card, W.I.:

"Relationship between morphology of gastric mucosa, tissue drug concentration and gastric acid secretion"

The Physiology of Gastric Secretion

Univertets Forlaget Oslo (1968) 152 - 158

10. Cooke, A.R.; R.M. Preshaw; I. Morton and M.J. Grossmann:

"Effects of adrenalectomy and glucocorticoids on the secretion and absorption of hydrogen ion"

Gastroenterology 50 (1966) 761

11. Davenport, H.W. and V.J. Chavré:

"The lack of effect of the adrenal hormones upon gastric acid secretion"

Endocrinology 47 (1950) 193 -197

12. Deimer, K.H.:

"Eine neue Totalsynthese von 15-Leucin-Humangastrin I"

Dissertation, München 1970

13. Dignan, A.P.:

"A laboratory appraise of the effects of truncal and selective vagotomy"

British J. Surg. 4 (1970) 249 - 254

14. Dragstedt, L.R.:
"The role of vagotomy in the surgical treatment
of peptic ulcers"
Intern. Surg. 2 (1969) 143 -156
15. Duthie, H.L.:
"Vagotomy for gastric ulcer"
Gut 11 (1970) 540 - 544
16. Emas, S.:
"Vagal influences on the regulation of gastric
secretion"
The Physiology of Gastric Secretion
Universitets Forlaget Oslo (1968) 230 -239
17. Emas, S.:
"Antral and duodenal gastrin Activity in non-ulcer
and ulcer patients"
Skandinavian J. Gastroent. 1 (1971) 39
18. Gillespie, G. and J.E. Gillespie:
"An analysis of the insulin test after vagotomy
using single and multiple criteria"
Gut 9 (1968) 470
19. Gillespie, G. et al.:
"Response to insulin of the intact stomach in
patients with duodenal ulcer"
Gut 10 (1969) 744 - 748
20. Gregory, R.A.:
"The intestinal Phase"
The Physiology of Gastric Secretion
Universitets Forlaget Oslo (1968) 257 -264

21. Gregory, R.A. and H.J. Tracy:
"The preparation and properties of gastrin"
J. Physiology (London) 156 (1961) 523 - 543
22. Gregory, R.A. and H.J. Tracy:
"Studies of the chemistry of gastrins I and II"
Gut 5 (1964) 103
23. Grossmann, M.J.:
"Gastrin"
Gastroenterology 6 (1968) 159
24. Grossmann, M.J.:
"The gastric phase of gastric secretion"
The Physiology of Gastric Secretion
Universitets Forlaget Oslo (1968) 249 - 256
25. Grossmann, M.J.:
"Gastrin and its activities"
Nature Vol. 228 (1970) 208
26. Helwig, E.; H. Heymann und R. Wenzel:
"Die Grundlagen der Magensaftanalyse und ihre Bedeutung für die Ulcuschirurgie"
Die Med. Welt 49 (1971) 1957
27. Hollander, F.:
"The insulin test for the presence of intact nerve fibers after vagal operations for peptic ulcer"
Gastroenterology 7 (1946) 607

28. Hollander, F.:
"Laboratory procedure in the study of vagotomy"
Gastroenterology 4 (1948) 419 425
29. Holle, F.:
"Spezielle Magen Chirurgie"
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1968
30. Holle, F.:
"Form- und funktionsgerechte Chirurgie des
Gastro-Duodenal-ulcus"
Sonderdruck aus "Ergebnisse der Chir. und Orthopäed."
Band 54
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1970
31. Holle, F.:
"Indikationen und Verfahrenswahl bei Ulcus ventriculi"
Sonderdruck München 1970
32. Holle, F.:
"Klinische Erfahrungen bei 235 form- und funktions-
gerechten Operationen wegen Gastro-Duodenal-ulcus
(mit besonderer Berücksichtigung der Komplikationen)"
Sonderdruck aus "Langenbeck's Archiv für klinische
Chirurgie, Band 322 (1968) 182 - 185
33. Holle, F.; B. Konz; E. Wunsch; K. Kissler und
E. Leimer:
"Magensekretion nach Stimulation mit 15-Leucin-Hu-
mangastrin I"
Zeitschrift für Gastroenterology 6 (1971) 413 - 419

34. Holle, F.; H. Heymann; I. Klempa und R. Lick:
"Die Vagotomie in der chirurgischen Behandlung des
Gastro-Duodenalulcus"
Med. Klinik 6 (1969) 223-230
35. Hunt, D.:
"Is vagal gastrin important?"
British J. Surg. 57 (1970) 383
36. Jepson, K. and D. Johnston:
"Effect of vagotomy on human gastric acid secretion stimulated by gastrin pentapeptid and by histalog"
Gastroenterology 6 (1968) 665-669
37. Johnston, D. and Alan R. Wilkinson:
"Highly selective vagotomy without a drainage procedure in the treatment of duodenal ulcer"
38. Kronborg, D.:
"Dose dependence of insulinactivated gastric acid secretion in patients with duodenal ulcer before and after vagotomy"
Skandinavian Journal of Gastroenterology 6 (1971) 33-38
39. Mason, M.C. and G.R. Giles:
"Evaluation and simple modification of the gastrin test"
Gut 10 (1969) 375
40. Myren, J. and L.S. Semb:
"Relationship between the number of parietal cells and gastric secretion of acid"
The Physiology of Gastric Secretion
Universitets Forlaget Oslo (1968) 159

41. Ottenjann, R.; F. Gall und K. Elster:
"Tumorförmige Hyperplasie der Magenschleimhaut
bei Zollinger-Ellison-Syndrom"
Dtsch. med. Wochenschr. 92 (1967) 1538
42. Ottenjann, R.:
"Spezielle Untersuchungsmethoden in Demling
'Der kranke Magen'"
Verlag Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien
(1970)
43. Ottenjann, R.:
"Die Physiologie der Magensekretion und ihre klinische
Bedeutung"
Münchn. med. Wochenschr. 109 (1967) 2063
44. Passaro, E. and H.E. Gordon:
"Gastric secretory tests. Pro and contra"
Americ. J. Surg 114 (1967) 333
45. Pethein, M. and B. Schofield:
"Release of gastrin from the pyloric antrum
following vagal stimulation by sham feeding in dogs"
J. Physiology (London) 148 (1959) 291-305
46. Ross, B. and A.W. Kay:
"The insulin test after vagotomy"
Gastroenterology 46 (1964) 379
47. Ruckley, C.V.; C.W.A. Falconer; W.P.Small and
A.N. Smith:
"Selective Vagotomy: A review of the anatomy and
technique in 100 patients"
British J. Surg. 4 (1970) 245-248

48. Semb, L.S.:

"Responses to gastrin in man"

The Physiology of Gastric Secretion

Universitets Forlaget Oslo (1968) 302-307

49. Wörsching, I.:

"Die klinische Prüfung der Magensaftsekretion"

Dissertation, München 1971

Herrn Prof. Dr. Holle danke ich herzlich
für die Überlassung des Themas und die
stets freundliche Unterstützung bei allen
Fragen und Schwierigkeiten, die sich
während der Arbeit ergaben.

L e b e n s l a u f:
=====

Am 2. März 1948 wurde ich, Ursula Rosemarie Baumgarten, geb. Ternieden, als erste Tochter des Kaufmannes E.A. Ternieden und seiner Ehefrau Hilde Ternieden, geb. Schmitt, in Mülheim/Ruhr geboren.

1954 wurde ich eingeschult. 1966 machte ich das Abitur am Liselotte Gymnasium in Mannheim. Im WS 1966/1967 studierte ich an der Universität Münster/Westfalen Germanistik. Im SS 1967 begann ich mit dem Studium der Medizin in München, wo ich nach dem SS 1973 das Staatsexamen ablegte. Seit März 1974 bin ich am Städtischen Krankenhaus München Harlaching als Medizinalassistentin tätig.

Seit 1. April 1972 bin ich mit dem Journalisten Ulrich Baumgarten verheiratet.

Druck: Print KG München T. 34 2149